

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**ANÁLISE DO NÍVEL DO CORTISOL SALIVAR EM  
CRIANÇAS PORTADORAS DE FIMOSE E  
TRATADAS COM CORTICÓIDE TÓPICO**

**FLÁVIO DE OLIVEIRA PILEGGI**

RIBEIRÃO PRETO, SP  
- 2008 -

**FLÁVIO DE OLIVEIRA PILEGGI**

**ANÁLISE DO NÍVEL DO CORTISOL SALIVAR EM  
CRIANÇAS PORTADORAS DE FIMOSE E  
TRATADAS COM CORTICÓIDE TÓPICO**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo para a obtenção do título de Doutor  
em Ciências Médicas.**

**Área de concentração: Cirurgia e Anatomia.  
Orientadora: Profª. Dra. Yvone AVMVA  
Vicente.**

Ribeirão Preto, SP  
2008

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pileggi, Flávio de Oliveira

Análise do nível do cortisol salivar em crianças, portadoras de fimose, tratadas com corticóide tópico. Ribeirão Preto, 2008.

60 p. : il. ; 30cm

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Anatomia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientador: Vicente, Yvone Avalloni de Moraes Vilela de Andrade.

1. Fimose. 2. Cortisol Salivar. 3. Corticóide Tópico. 4. Tratamento Conservador. 5. Propionato de Clobetasol.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

*Flávio de Oliveira Pileggi*

ANÁLISE DO NÍVEL DO CORTISOL SALIVAR EM CRIANÇAS PORTADORAS DE FIMOSE E TRATADAS COM CORTICÓIDE TÓPICO

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Cirurgia e Anatomia.

Aprovado em :

Banca Examinadora

**Prof.(a) Dr(a). Carlos Eduardo Martinelli Júnior**

Instituição: FMRP – USP

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Prof.(a)Dr(a): José Carnevale**

Instituição: Hospital Infantil Darcy Vargas

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Prof.(a) Dr(a).Sílvio Tucci Júnior**

Instituição: FMRP – USP

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Prof.(a) Dr(a). José Murilo Bastos Netto**

Instituição: Universidade de Juiz de Fora – MG

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Prof.(a) Dr(a). Yvone Avalloni de Moraes Villela de Andrade Vicente**

Instituição: FMRP – USP

Assinatura: \_\_\_\_\_

A Profa Dra Yvone, minha amiga e minha orientadora, na verdade não tenho palavras para agradecer, mas posso dizer que sou uma pessoa de sorte, pois tenho também uma "Mãe" na minha orientação profissional. Fui, sou e serei muito grato pelo que fez pela minha pessoa, por todo o vosso desempenho em me ensinar, o ABC da cirurgia pediátrica, a como escrever e desenvolver uma tese, e conseqüentemente um trabalho científico, mas principalmente a caminhar e voar sozinho nos trilhos de uma carreira acadêmica.

MUITO OBRIGADO POR TUDO !

"Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes." (Isaac Newton)

Dedico este trabalho:

A minha querida e adorável esposa, Gecilmara, meu eterno amor, por todo o carinho, incentivo e compreensão nas minhas demasiadas ausências familiares, tanto para o estudo quanto para o trabalho.

Aos meus eternos e adoráveis filhos, João Vítor, Murilo e Gabriela pelo carinho, pela atenção e pela permissão das minhas ausências como PAI, para a dedicação aos estudos e às assistências médicas.

Aos meus pais João Batista e Lúcia Helena por todo o carinho desprendido, pela grande sabedoria na arte de ensinar e educar e pela grande tolerância e compreensão nas minhas ausências familiares.

A minha irmã Simone e seu companheiro Manoel pelo carinho.

Ao meu irmão Rodrigo e sua companheira Fábria pelo carinho e grande alegria do meu sobrinho Pedro.

Ao meu irmão Mateus e sua companheira Camila pelo carinho apesar da distância.

Aos meus segundos pais, João e Gecy, pelo carinho desprendido, pela sempre disposição em me ajudar e tentar me isentar de alguns atropelos e pela grande colaboração nas horas do rush.



## *Agradecimentos*

Em primeiro lugar a todas as crianças que se propuseram participar do estudo, com isso acreditando em algo que poderia estar sendo feito para a melhoria de alguém.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior pela paciência, pela amizade familiar, pela dedicação nas análises dos resultados e pelo esforço em nos passar todos os seus conhecimentos sobre o cortisol salivar.

Ao Prof. Dr. Sílvio Tucci Júnior pela amizade, pelo incentivo e pelo interesse na análise dos resultados e pelas orientações na minha aula de qualificação.

Ao Prof. Dr. José Carnevale pela atenção e disposição em participar da minha banca.

Ao Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto pela amizade, disposição e pelas sugestões para o engrandecimento do estudo.

Aos Médicos Assistentes da disciplina de Cirurgia Pediátrica pela grande ajuda nessa reta final da tese, em especial à Profa. Dra. Maria de Fátima Gali Sorita Tazima por toda ajuda e pelo grande companheirismo no dia a dia da nossa rotina de trabalho.

Aos residentes da disciplina de Cirurgia Pediátrica, Dr. Paulo e Dra. Maria Fernanda, pelo carinho, pela dedicação e pela grande ajuda na busca intensa dos casos novos, e principalmente pela tolerância das minhas ausências nos ambulatórios.

À equipe de Psicologia da disciplina de Cirurgia Pediátrica do HC-FMRP-USP, em especial a Profa. Dra. Renata Panico Gorayeb pela atenção e pelos ensinamentos, os quais contribuíram para diminuir a ansiedade das crianças e para aumentar a adesão ao tratamento.

Ao Dr. Fábio Carmona pela grande ajuda na informática.

Ao pessoal da secretaria do Departamento de Cirurgia e Anatomia, em especial a Juliana, a Elis e a Marlene, que sempre estiveram prontas a qualquer tipo de ajuda. A todos os Médicos, Prof. Dr. Júlio César Daneluzi, Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz, Prof. Dr. Luiz Antônio

Del Ciampo e Prof. Dr. Rubens Garcia Ricco e funcionários, Enfermeiras Vera e Marlene, Auxiliares de enfermagem Sandra e Soninha, Assistente Social Silvandira e ao pessoal do arquivo do Centro Comunitário da Vila Lobato pelo carinho e pela atenção, e pelo desempenho em me ajudar para que as amostras de cortisol pudessem ser coletadas corretamente, e no recrutamento das crianças que por ventura não comparecessem no retorno.

A todo o pessoal do laboratório de Endocrinologia da Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, à Profa. Dra. Margareth e ao Prof. Dr. Ayrton Moreira por permitir que as dosagens fossem realizadas no referido laboratório.

Ao Laboratório Theraskin pelo apoio e pelo fornecimento gratuito dos medicamentos aos pacientes.

## SUMÁRIO

pág.

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### RESUMO

### ABSTRACT

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
2.1 Objetivo geral.....	25
2.1 Objetivos específicos.....	25
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>26</b>
3.1 Pacientes.....	27
3.1.1 Critérios de inclusão.....	27
3.1.2 Critérios de exclusão.....	27
3.2 Desenho do estudo.....	28
3.3 Dosagens laboratoriais.....	29
3.4 Análise estatística.....	29
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>53</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tubo de salivete.....	29
Figura 2. Distribuição amostral dos valores de cortisol salivar coletado às 9h, nas 31 crianças estudadas .....	34
Figura 3. Distribuição amostral dos valores de cortisol salivar coletado às 9h e 23h nas 10 crianças .....	35
Figura 4. Variação individual do cortisol salivar às 9 – 23h, no início e após oito semanas de tratamento.....	36
Figura 5. Moléculas do propionato de clobetasol e do cortisol.....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores do cortisol salivar $S_i$ e $S_f$ das 31 crianças estudadas às 9h .....	31
Tabela 2. Valores do cortisol salivar $S_i$ e $S_f$ obtidos às 9h e 23h .....	33
Tabela 3. Média, desvio padrão, mediana e significância (teste de Wilcoxon) dos valores do cortisol salivar .....	33

## RESUMO

PILEGGI, F.O. **Análise do nível do cortisol salivar em crianças portadoras de fimose e tratadas com corticóide tópico.** 2008. 60 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

O tratamento da fimose, apesar de muita controvérsia, tem como primeira escolha o uso de corticóide, topicamente e se realiza a postectomia apenas se existe falha do tratamento clínico. Os bons resultados relatados em diversos trabalhos publicados na literatura médica, desencadeou o uso indiscriminadamente, em vários ciclos, por prolongados períodos, sem orientação correta da higiene prepucial. O uso prolongado do corticóide ocasiona efeitos adversos tanto locais como sistêmicos, e a absorção desse corticóide, utilizado em pequenas dosagens, aplicado topicamente, ainda não foi bem esclarecida. Alguns trabalhos citam a ausência de efeitos adversos locais, alguns estudos mostram a absorção, mas sem estudar a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (H-H-A) (Kelly, Cains *et al.*, 1991; Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996; Yanagisawa, Baba *et al.*, 2000). Para analisar a absorção do corticóide, no tratamento tópico do anel fimótico, 31 crianças foram submetidas à coleta do cortisol salivar basal, às 9h, e em 10 destas crianças realizaram-se coletas às 9h e 23h, a fim de observar o ritmo circadiano e, também, para distinguir cortisol endógeno do exógeno. As dosagens do cortisol salivar variaram de 60 a 3790 ng/dl e não houve diferença ( $p=0,85$ ), entre o período antes e após o tratamento, porém, apesar do teste estatístico não mostrar diferença, 2 crianças apresentaram supressão do eixo H-H-A, sugerindo que este tratamento não é inócuo. Pode-se então, concluir que o tratamento clínico da fimose, com aplicação de corticóide duas vezes ao dia, durante oito semanas é seguro, desde que a dosagem do cortisol salivar basal seja feita, para se obter um valor de referência, quando o tratamento for repetido ou prolongado por mais que duas semanas e necessitar de um controle.

Palavras-chave: fimose, cortisol salivar, corticóide tópico, tratamento conservador, proprionato de clobetasol.

## ABSTRACT

**PILEGGI, F.O. Analysis of the level of salivary cortisol in children carrying of phimosis and treated with corticosteroid topical.** 2008. 60 f. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Phimosis has always been the reason of much discussion. Currently, the use of topical steroid is a well established alternative that is indicated in great number of cases. Since good results has been showed in the literature an indiscriminate use of topical steroid has been observed with long and repeated cycles. The local absorption of low doses of topical steroid is still not well understood. Reports in the medical literature show that prolonged use of topical steroid can cause local and/or systemic adverse effects. (Kelly, Cains *et al.*, 1991; Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996; Yanagisawa, Baba *et al.*, 2000) Concerned with this, we analysed the absorption of clobetasol in the topical treatment of the phimotic ring. Thirty-one children were submitted to the dosage of salivary cortisol was done prior and after treatment at 9 o'clock AM, and in 10 of these children at 9 AM and 11 PM, in order to observe the circadian rhythm and also differentiate endogenous from exogenous cortisol. Salivary cortisol values varied from 60 to 3790 ng/dl no statistical test of Wilcoxon ( $p=0,82$ ). Although the values of prior and after treatment were similar we cannot state that the treatment is completely harmless due 2 children that presented dosages showing the suppression of axle hypothalamic- hypophysis- adrenal (H-H-A). In conclusion, the clinical treatment of phimosis with topical clobetasol, twice a day during 8 weeks is safe, however we suggest that dosage of cortisol should be done before and during the treatment when a prolonged treatment is proposed.

Keywords: phimosis, salivary cortisol, topical corticosteroid, conservative treatment, clobetasol proprionate.

## ***1. INTRODUÇÃO***

---



Desde a antiguidade encontram-se evidentes provas sobre a circuncisão, ou seja, a retirada do prepúcio, como um dos mais antigos procedimentos cirúrgicos. Desenhos em cavernas revelam rituais de circuncisão da idade paleolítica e, em tumbas egípcias, notam-se rituais, datados do ano de 2.400 AC (Haas, 1981; Warner e Strashin, 1981; Nasrallah, 1985; Hodges, 1999; Darby, 2003).

Também a Bíblia relata o pedido de Deus a Abraão, para submeter todos os meninos à retirada do prepúcio, em até oito dias após o nascimento. A circuncisão tornou-se ritual religioso, ainda realizado, nos dias de hoje, no Islamismo e no Judaísmo. Na Torah, em 1.900 AC, já é descrita a circuncisão, realizada em Abraão, aos 90 anos de idade (Haas, 1981; Warner e Strashin, 1981; Nasrallah, 1985; Hodges, 1999; Darby, 2003; Alanis e Lucidi, 2004).

Sabe-se que os gregos, pela primeira vez, definiram a “glande recoberta que não pode ser retraída” como phimosis, pois o radical grego “phimos” tem o significado de laço. A partir de então, define-se fimose como a presença de um anel fibroso no prepúcio, impedindo a exposição da glande (Braz, 1998; Hodges, 1999).

Antes realizada como ritual religioso, a circuncisão, também conhecida como postectomia, consagrou-se como a primeira escolha no tratamento da fimose e, portanto, milhares de crianças foram circuncidadas, até os dias de hoje. Em países como Austrália e Estados Unidos, na década de 80, a circuncisão era realizada rotineiramente, em todos os recém-nascidos do sexo masculino, pois se acreditava que a retirada do prepúcio prevenia infecção do trato urinário, doença sexualmente transmissível, diminuía a incidência de câncer de pênis e, também, de colo uterino. Estudos posteriores não confirmaram esta correlação (Haas, 1981; Kaplan, 1983; Nasrallah, 1985; American Academy of Pediatrics, 1989).

Além disso, no seguimento dos pacientes submetidos à circuncisão neonatal de rotina,

observou-se a presença de várias complicações, como hemorragia, infecções, estenose de meato e outras. A partir de então, questionou-se a real indicação da postectomia neonatal (Kaplan, 1983; Nasrallah, 1985; Lafferty, Macgregor *et al.*, 1991; Jorgensen e Svensson, 1993).

Nessa época, a Academia Americana e o Colégio Australiano de Pediatria iniciaram um movimento para desencorajar a realização da circuncisão neonatal, junto à comunidade médica (Herzog e Alvarez, 1986).

Caterall e Oates, em 1962, em pacientes portadores de balanite xerótica obliterante, com aplicação de corticóide na lesão, com melhora tanto da estenose do meato uretral, como também no aspecto do prepúcio e na cicatrização da lesão, obtiveram cura em cinco pacientes, grande melhora em seis, reposta satisfatória em quatro, pequena melhora em cinco e não resposta em um, num total de 21 pacientes (Caterall e Oates, 1962).

No ano de 1967, Poynter e Levy propuseram o tratamento do líquen esclero-atrófico para um paciente de 34 anos, com aplicação tópica de acetato de fluocinolona e oclusão da lesão, com plástico, por 12 horas, intercalada com aplicações sub-lesionais de acetato de triancinolona (2,5 a 5,0 mg), e observaram melhora do quadro (Poynter e Levy, 1967).

Influenciados por esses dois estudos, Kikiros *et al.*, em 1993, propuseram o tratamento clínico da fimose, com corticóide tópico, valerato de betametasona a 0,05% e a hidrocortisona a 1 e 2%, corticóides de alta potência, com aplicações de duas vezes ao dia, durante seis semanas, e obtiveram índice de cura de 88%, 89% e 69% respectivamente (Kikiros, Beasley *et al.*, 1993).

Nos anos subseqüentes, vários estudos, ao utilizar a mesma linha de raciocínio, confirmaram boa resposta no tratamento da fimose, com corticóide tópico. Das crianças

tratadas, houve abertura do anel fimótico, em 67 a 95% dos casos e, assim, evitou-se o procedimento cirúrgico (Wright, 1994; Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996; Chu, Chen *et al.*, 1999; Monsour, Rabinovitch *et al.*, 1999; Lund, Wai *et al.*, 2000; Orsola, Caffaratti *et al.*, 2000; Elmore, Baker *et al.*, 2002; Ashfield, Nickel *et al.*, 2003; Ku, Chiu *et al.*, 2007; Pileggi Fde e Vicente, 2007; Zampieri, Corroppo *et al.*, 2007; Esposito, Centonze *et al.*, 2008; Palmer e Palmer, 2008).

Várias drogas, classificadas como corticóides de alta, média e baixa potência, foram testadas, aplicadas duas vezes ao dia, por um período de quatro a oito semanas (Wright, 1994; Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996; Chu, Chen *et al.*, 1999; Monsour, Rabinovitch *et al.*, 1999; Lund, Wai *et al.*, 2000; Orsola, Caffaratti *et al.*, 2000; Elmore, Baker *et al.*, 2002; Ashfield, Nickel *et al.*, 2003; Ku, Chiu *et al.*, 2007; Pileggi Fde e Vicente, 2007; Zampieri, Corroppo *et al.*, 2007; Esposito, Centonze *et al.*, 2008; Palmer e Palmer, 2008).

Em 1993, Jorgensen e Svensson, ao tratar balanite xerótica obliterante, com propionato de clobetasol tópico, a 0,05%, em cinquenta e quatro crianças, obtiveram cura, em 70% dos casos. Isto foi corroborado por Lindhagen, em 1996, num estudo duplo cego, com clobetasol, a 0,05%, alcançando cura em 89% dos casos (Jorgensen e Svensson, 1993; Lindhagen, 1996).

Por outro lado, Atila *et al.*, em 1997, na tentativa de avaliar a eficácia de um antiinflamatório, não hormonal, testaram, em cinquenta e duas crianças, o diclofenaco sódico, em estudo duplo cego, com aplicação do creme, três vezes ao dia, durante quatro semanas, e obtiveram cura em 75% dos casos (Atila, Dundaroz *et al.*, 1997).

Por sua vez, Yanagisawa *et al.*, em 2000, testaram um estrógeno equino, conjugado a 0,1%, Premarin®, prospectivamente, em quinze meninos portadores de fimose e obtiveram cura em 87% dos casos (Yanagisawa, Baba *et al.*, 2000).

Também, Wai Tat Ng *et al.*, em 2001, ao testar a triancinolona, a 0,1%, um corticóide de média potência, prospectivamente, em oitenta e três crianças, obtiveram 84% de cura (Ng, Fan *et al.*, 2001).

Marques *et al.*, em 2005, ao estudar setenta crianças portadoras de fimose, seguindo a classificação de Kayaba, tratadas com a betametasona 0,05%, com aplicações de 2 vezes ao dia, por um período mínimo de trinta dias e máximo de cento e vinte dias, obtiveram cura em 94,2%, independente do grupo de classificação, e propuseram o prolongamento do uso do corticóide para o tratamento da fimose (Kayaba, Tamura *et al.*, 1996; Marques, Sampaio *et al.*, 2005).

Em estudo prospectivo randomizado, Freitas *et al.*, em 2006, ao analisar 417 meninos tratados com betametasona 0,02% mais a hialuronidase, em dois esquemas, com quatro e com oito semanas de tratamento, observaram índice de cura de 92,1%, relataram também a presença de efeitos adversos locais em 13% das crianças (Garcia De Freitas, Nobre *et al.*, 2006).

Em 2007, Wai-Hung *et al.*, em estudo realizado em 138 meninos, na Coreia, com betametasona a 0,05%, conseguiram 81,5% de cura (Ku, Chiu *et al.*, 2007).

Em 2007, Pileggi e Vicente, em estudo duplo cego, com furoato de mometasona, a 0,05%, comprovaram a eficácia do corticóide tópico, no tratamento da fimose, em 88%, dos meninos tratados, ressaltando índice de cura de 52%, no grupo placebo (Pileggi Fde e Vicente, 2007).

Por outro lado, Dahlman-Ghozlan *et al.*, em 1999, ao utilizarem o dipropionato de clobetasol, a 0,05%, no tratamento do líquen esclero-atrófico, em adultos, demonstraram que tanto na balanite xerótica obliterante, como na fimose, apesar da patogênese distinta, o

corticóide age na restauração da síntese de colágeno e melhora, assim, a atrofia epidérmica pré-existente, bem como, a elasticidade do prepúcio (Dahlman-Ghozlan, Hedblad *et al.*, 1999; Guerrero Fernandez, Guerrero Vazquez *et al.*, 2003; Marques, Sampaio *et al.*, 2005; Ku, Chiu *et al.*, 2007).

Kiss *et al.*, em 2001, ao testarem um corticóide de média potência, o furoato de mometasona, a 0,05%, em estudo duplo cego, em 40 crianças, portadoras de balanite xerótica obliterante, observaram melhora no exame histopatológico de 41% dos prepúcios retirados (Kiss, Csontai *et al.*, 2001).

Lund *et al.*, em 2000, e Kiss *et al.*, em 2001, atribuíram a abertura do anel fimótico à inibição e queda na regulação da síntese do colágeno e à alteração na função dos fibroblastos, o que aumenta a elasticidade do anel fimótico e reduz a formação da cicatriz. (Lund, Wai *et al.*, 2000; Kiss, Csontai *et al.*, 2001).

Porém, como a administração de corticóides pode apresentar efeitos colaterais, tanto locais (atrofia da pele, estrias, pigmentação, hipertricose e telangectasia), quanto sistêmicos (alteração do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal), preocupou-se em avaliar o risco deste tratamento (Kikiros, Beasley *et al.*, 1993; Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996).

Kelly *et al.*, em 1991, em pacientes com, no mínimo, quinze anos de idade, portadores de dermatoses, compararam os efeitos da aplicação do furoato de mometasona, a 0,1%, com a betametasona, a 0,05%, aplicados uma ou duas vezes ao dia, por um período de doze semanas. Testaram a eficácia e segurança do uso do corticóide e concluíram ser o furoato de mometasona, a 0,1%, tão efetivo e tão seguro, quanto à betametasona, a 0,05%, apesar da pequena absorção, e conseqüente queda do cortisol sanguíneo basal matinal, sem significância estatística (Kelly, Cains *et al.*, 1991).

Também, Golubovic *et al.*, em 1996, em estudo duplo cego, com betametasona a 0,05% e vaselina, observaram ausência de absorção sistêmica revelado pelo mesmo nível sanguíneo matinal de cortisol, nos dois grupos, além da ausência de efeitos colaterais locais. Os medicamentos aplicados duas vezes ao dia, durante apenas quatro semanas, na dose de 1,53 g/dia, não alteraram os níveis de cortisol, mesmo quando colhido o sangue uma hora após a aplicação do medicamento e analisado no primeiro, no décimo quarto e no vigésimo oitavo dias de tratamento (Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996).

Por outro lado, Yanagisawa *et al.*, em 2000, trataram meninos, com estrógeno equino, conjugado, a 0,1%, aplicados uma vez ao dia. Se os pacientes avaliados a cada duas semanas apresentassem resposta insatisfatória, o tratamento se estenderia por oito semanas. Em um menino de cinco anos de idade ocorreu ginecomastia bilateral e desapareceu três dias após a suspensão do tratamento (Yanagisawa, Baba *et al.*, 2000).

Dentre os muitos estudos realizados, poucos autores relataram a presença de efeitos colaterais tanto locais (atrofia da pele, estrias, pigmentação, hipertricose e telanectasia), como sistêmicos (hipercortisolismo). Entretanto, a preocupação com a absorção do corticóide tópico, aplicado no prepúcio, ainda persiste (Ku, Chiu *et al.*, 2007).

O cortisol, o principal glicocorticóide humano, sintetizado pelo córtex da adrenal, circula no sangue, ligado a proteínas plasmáticas, principalmente, com a transcortina. A fração livre, não ligada a proteínas transportadoras, forma biologicamente ativa, corresponde de 3 a 4 % do cortisol total (Antonini, 1997; Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

A produção do cortisol é regulada pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrófico hipofisário) que tem como seu principal secretagogo o hormônio liberador da corticotrofina (CRH), produzido no hipotálamo. A concentração elevada do cortisol plasmático, por sua vez,

inibe a secreção de ACTH e CRH, por mecanismo de retroalimentação negativa (Antonini, 1997; Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

A secreção do cortisol apresenta um sincronismo, com valor máximo pela manhã, decrescendo durante o dia e atingindo valor mínimo à noite, caracterizando o ritmo circadiano e pode ser influenciada pelo medo e ansiedade (Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

Vários estudos mostram que na saliva pode-se dosar a concentração de ampla variedade de drogas, como hormônios, anticorpos e outras moléculas. Além disso, constitui um fluido de fácil obtenção, de maneira não invasiva (Kiess, Meidert *et al.*, 1995; Santiago, Jorge *et al.*, 1996; Martinelli, Sader *et al.*, 1999; Castro, Elias *et al.*, 2000; Kiess e Pfaeffle, 2007; Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

Francis *et al.*, em 1987, e Bober *et al.*, em 1988, demonstraram correlação entre o cortisol salivar e o plasmático, corroborada por estudos subseqüentes de Olson *et al.*, em 1990, Santiago *et al.*, em 1996 e Martinelli *et al.*, em 1999, que evidenciaram ser o cortisol salivar melhor que o plasmático, para avaliar sua fração livre (Francis, 1987; Bober, Weller *et al.*, 1988; Olsson, Hagg *et al.*, 1990; Santiago, Jorge *et al.*, 1996; Martinelli, Sader *et al.*, 1999).

Na vigência de hipercortisolismo, não se deve proceder à retirada do medicamento, abruptamente e sim gradualmente, para evitar insuficiência adrenal, manifestada por dor abdominal, náusea, vômitos, fraqueza, anorexia, podendo evoluir com febre, hipoglicemia, hiponatremia, hipocloremia, acidose, hipercalemia, apatia, convulsões, hipotensão, choque, colapso cardiovascular e por vezes morte (Marcondes, 1985).

Na rotina de atendimento do ambulatório de Cirurgia Pediátrica, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, muitos casos de fimose são avaliados e observa-se ampla divulgação do tratamento clínico, entre os

pediatras. Contudo, o uso indiscriminado do corticóide pode ocasionar indicação inadequada, tratamentos incompletos, repetidos várias vezes, ou ainda, o uso abusivo por parte de mães mal orientadas, quanto aos riscos do uso prolongado do medicamento.

Portanto, alguns questionamentos se fazem necessários: Que segurança teria um médico, ao instituir o tratamento com corticóide para tratamento de fimose em ciclos repetidos? Qual o risco da retirada brusca do medicamento?

Apesar dos poucos relatos da literatura médica sobre os efeitos colaterais tanto locais como sistêmicos, do corticóide aplicado topicamente, Golubovic *et al.*, em 1996, ao dosarem o cortisol sanguíneo, em crianças portadoras de fimose, no primeiro, no décimo quarto dia e no vigésimo oitavo dia de tratamento, não encontraram significância estatística entre os grupos estudados (Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996).

Kelly *et al.*, em 1991, mostraram a absorção do corticóide aplicado à pele, por período superior a doze semanas de tratamento, mediante a dosagem do cortisol sanguíneo e Yanagisawa *et al.* (2000) evidenciaram a absorção sistêmica dos esteroides sexuais, ao constatarem o desenvolvimento de ginecomastia em uma das crianças estudadas (Kelly, Cains *et al.*, 1991; Yanagisawa, Baba *et al.*, 2000)

Portanto, a absorção do corticóide tópico, aplicado à pele prepucial, principalmente considerando-se o uso prolongado da droga, ainda necessita ser esclarecida.

Para avaliar esta possível absorção, estudou-se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (H-H-A), antes e após o tratamento tópico com glicocorticóide, mediante a dosagem do cortisol salivar basal, pois assim se minimiza a interferência do aumento do cortisol endógeno, pelo estresse da coleta de sangue.



## ***2. OBJETIVO***



### **2.1 Objetivo geral**

O objetivo do estudo consiste em estudar a absorção cutânea do corticóide – proprionato de clobetasol a 0,05%, utilizado no tratamento conservador da fimose.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Analisar o cortisol salivar colhido antes e após o tratamento.
- Estudar alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no tratamento clínico da fimose com o proprionato de clobetasol tópico.

### ***3. PACIENTES E MÉTODOS***

---

O presente estudo, realizado nos Ambulatórios de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e no Centro de Saúde Comunitária da Vila Lobato, foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, de acordo com o processo HCRP nº 8687/2005 (ANEXO A).

### **3.1 Pacientes**

Os cinquenta e cinco meninos estudados, portadores de fimose, foram avaliados, pelo mesmo observador, e receberam gratuitamente os tubos com proprionato de clobetasol, a 0,05%, um corticóide de média potência. Fizeram parte da avaliação final, trinta e três meninos.

#### *3.1.1 Critérios de inclusão*

- Meninos de 2 a 13 anos.
- Crianças portadoras de fimose graus III a V da classificação de Kikiros.
- Pacientes atendidos nos Ambulatórios de Cirurgia Pediátrica do HCFMRP-USP e no Centro de Saúde Comunitária da Vila Lobato.

#### *3.1.2 Critérios de exclusão*

- Pacientes em uso, ou com história de tratamento recente com corticóide, sistêmico ou local, num período menor que um mês.
- Perda de seguimento
- Uso inadequado do medicamento prescrito
- Falha na amostra coletada
- Dosagem do cortisol basal inicial menor que 358 ng/dl

### 3.2 Desenho do estudo

Na primeira consulta, os pais foram entrevistados pelo médico e tanto o tratamento como os prováveis benefícios foram explicados (ver termo de consentimento informado-ANEXO B).

Foi proposta a aplicação tópica de propionato de clobetasol, a 0,05%, no ânus do prepúcio, por um período de oito semanas, ao redor das 8 horas e das 22 horas, duas vezes ao dia, sem padronização da quantidade do medicamento a ser aplicado.

Para o estudo do ritmo circadiano do cortisol, foram colhidas 2 amostras de saliva, antes ( $S_i$ ) e após ( $S_f$ ) o tratamento, pelos pais, em casa, ao redor das nove e das vinte e três horas. Antes de colher a amostra, orientou-se realizar jejum de aproximadamente 1 hora e higiene bucal com água.

As coletas de saliva foram recolhidas em salivetes, dois tubos de plástico, um dentro do outro. O tubo interno contém um pequeno rolo de algodão, utilizado para colher a saliva. A criança coloca o algodão na boca e o mastiga por 3 minutos. Após este procedimento, o rolo de algodão encharcado de saliva, colocado no tubo maior, será processado, por centrifugação, para retirada do sobrenadante a ser analisado e, então, dividido em várias alíquotas armazenadas, a  $-20^{\circ}\text{C}$ , até o momento do ensaio (Martinelli, Sader *et al.*, 1999; Castro, Elias *et al.*, 2000; Harmon, Hibel *et al.*, 2007).



**Figura 1.** Tubo de salivete

### 3.3 Dosagens laboratoriais

As amostras foram analisadas, em duplicata, pelo método de radioimunoensaio, no laboratório de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do HC-FMRP-USP. A sensibilidade do ensaio foi de 62 ng/dl. Os coeficientes de variação intra e entre-ensaio foram 8% e 13,7%, respectivamente. Os resultados entre 365 e 1450 ng/dl foram considerados dentro da normalidade, às 9h (Martinelli, Sader *et al.*, 1999).

### 3.4 Análise estatística

As amostras de um mesmo paciente foram pareadas e analisadas, utilizando-se o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Mediana, média e desvio-padrão e teste de Mann-Whitney foram calculados, quando indicados. Considerou-se como significante o valor de  $p < 0,05$ .

Considerou-se como supressão do eixo H-H-A valores de cortisol salivar menores que 358 ng/dl, correspondente ao percentil 5 ( $P_5$ ) das amostras basais iniciais. No cálculo dos percentis das concentrações do cortisol salivar foram considerados os valores basais iniciais dos cinquenta e cinco meninos estudados.

## ***4. RESULTADOS***

---

Das cinquenta e cinco amostras coletadas, foram excluídas vinte e quatro, das quais vinte e duas não apresentaram uma das dosagens e duas apresentaram o cortisol basal ( $S_i$ ) menor que 358 ng/dl. Trinta e uma amostras foram analisadas (TABELA 1).

**Tabela 1.** Valores do cortisol salivar  $S_i$  e  $S_f$  das 31 crianças estudadas às 9h

	<b>9 h pré (<math>S_i</math>)</b> (ng/dl)	<b>9 h pós (<math>S_f</math>)</b> (ng/dl)
<b>P2</b>	1250	3790
<b>P3</b>	1025	1000
<b>P4</b>	700	2550
<b>P5</b>	752	450
<b>P6</b>	585	490
<b>P7</b>	2165	740
<b>P8</b>	1477	580
<b>P10</b>	980	870
<b>P11</b>	900	1085
<b>P12</b>	1018	710
<b>P19</b>	1150	1785
<b>P20</b>	1020	565
<b>P21</b>	695	510
<b>P23*</b>	1800	170
<b>P24</b>	615	1450
<b>P27*</b>	615	340
<b>P29</b>	1640	1050
<b>P31</b>	3170	650
<b>P33</b>	2230	2250
<b>P34</b>	755	1220
<b>P35</b>	1180	2050
<b>P37</b>	455	635
<b>P38</b>	1030	1510
<b>P39</b>	1340	1095
<b>P40</b>	941	1625
<b>P41</b>	415	2380
<b>P43</b>	980	810
<b>P47</b>	1260	790
<b>P50</b>	1190	600
<b>P53</b>	970	1365
<b>P54</b>	800	1550

\*Pacientes considerados supressos



A idade das crianças analisadas variou de 2 a 13 anos, com média de  $4,7 \pm 2,8$  anos.

Os valores do cortisol basal salivar coletado às 9 h, antes do tratamento ( $S_i$ ) nas 55 crianças que iniciaram o estudo apresentaram variação desde concentrações inferiores a 60 ng/dl até 3170 ng/dl, já os valores coletados às 9h, após oito semanas de tratamento ( $S_f$ ), variaram de 170 a 3790 ng/dl (TABELA 1).

Nas trinta e uma crianças que permaneceram no estudo a variação do cortisol salivar inicial ( $S_i$ ) nas amostras coletadas às 9 horas foi de 415 a 3170 ng/dl, e os valores do cortisol salivar final ( $S_f$ ) variaram de 170 a 3790 ng/dl (TABELA 2). A média de  $S_i$  foi de 1069 ng/dl, o desvio padrão de 616 ng/dl, a mediana de 980 ng/dl e nas dosagens de  $S_f$  a média foi de 1133 ng/dl, o desvio padrão de 788 ng/dl e a mediana de 870 ng/dl conforme mostra a tabela 3.

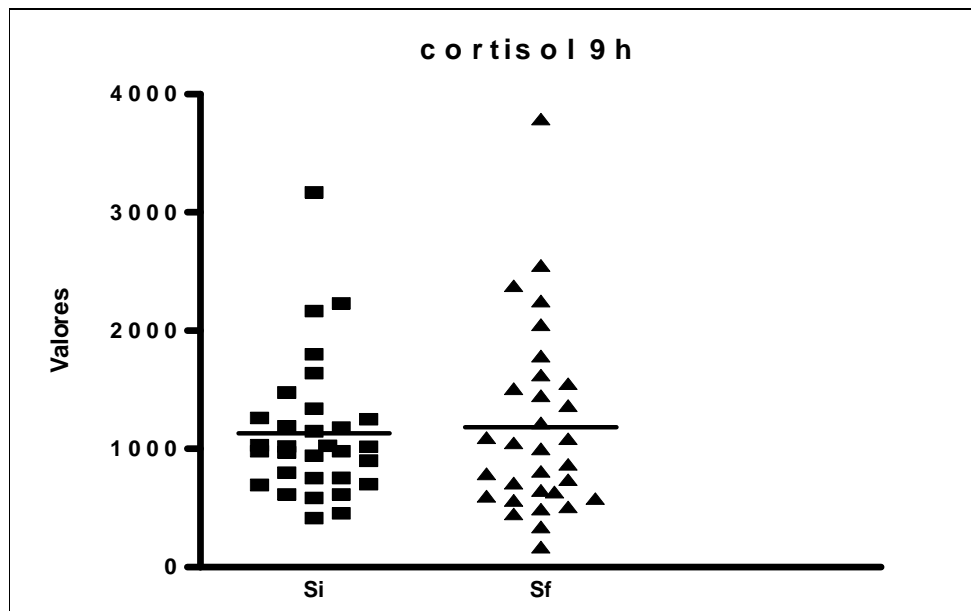
**Tabela 2.** Valores do cortisol salivar Si e SF obtidos às 9h e 23h

	<b>9h (S<sub>i</sub>) (ng/dl)</b>	<b>23h (S<sub>i</sub>) (ng/dl)</b>	<b>9h (S<sub>f</sub>) (ng/dl)</b>	<b>23h (S<sub>f</sub>) (ng/dl)</b>
<b>P2</b>	1250	75	3790	1230
<b>P4</b>	700	95	2550	415
<b>P5</b>	752	450	450	< 60
<b>P6</b>	585	< 60	490	150
<b>P7</b>	2165	380	740	< 60
<b>P10</b>	980	1250	870	< 60
<b>P11</b>	900	170	1085	470
<b>P12</b>	1018	80	710	120
<b>P20</b>	1020	< 60	565	< 60
<b>P21</b>	695	1305	510	935

**Tabela 3.** Média, desvio padrão, mediana e significância (teste de Wilcoxon) dos valores do cortisol salivar

<b>Amostras</b>	<b>Número (n)</b>	<b>Média ± desvio padrão (ng/dl)</b>	<b>Mediana</b>	<b>Teste de Wilcoxon</b>
<b>9 h (pré)</b>	31	1069 ± 616	980	0,8562
<b>9 h (pós)</b>	31	1133 ± 788	870	0,8562
<b>23 h (pré)</b>	10	392,5 ± 486,4	132,5	0,6523
<b>23 h (pós)</b>	10	356 ± 416,9	135	0,6523

Ao analisar os valores absolutos das amostras salivares coletadas às 9h das 31 crianças estudadas, observam-se distribuição amostral semelhante tanto antes como após o tratamento, a maioria delas próxima do valor da mediana, conforme ilustra a Figura 2.



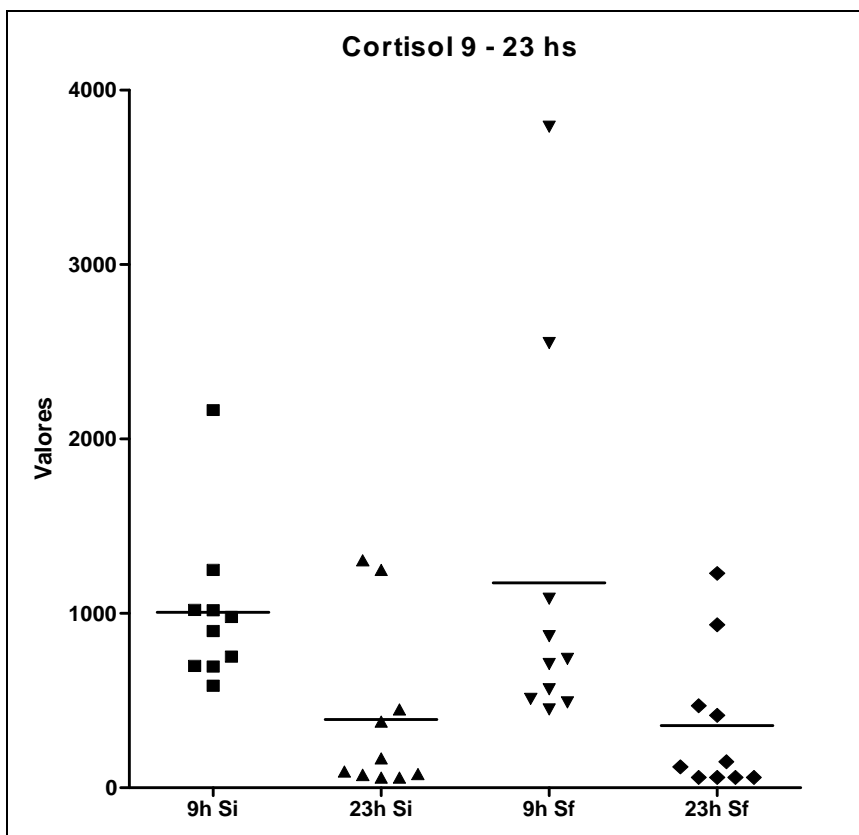
**Figura 2.** Distribuição amostral dos valores de cortisol salivar coletado às 9h, nas 31 crianças estudadas

Quando as amostras foram pareadas e comparadas individualmente, ou seja, as dosagens realizadas no início do tratamento eram controles das dosagens adquiridas no final do tratamento, não houve diferença significante, sendo o valor obtido de  $p = 0,85$ . A análise não pareada das amostras também não mostrou diferença significativa entre  $S_i$  e  $S_f$ .

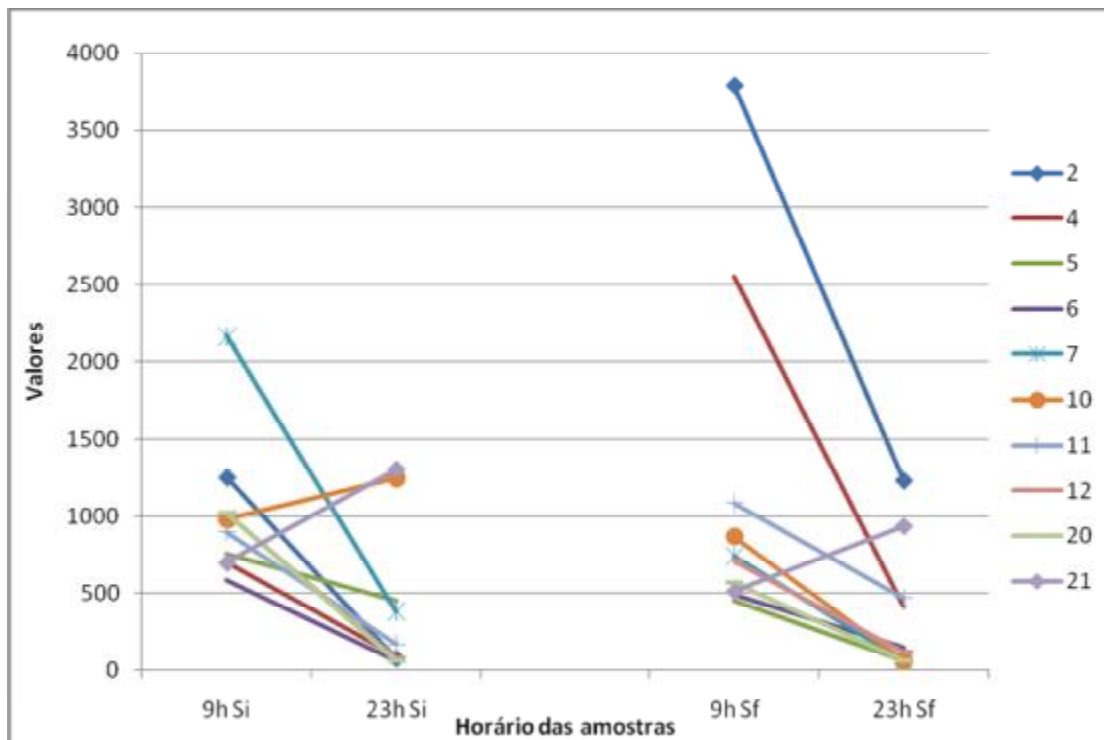
Concentrações mais elevadas de  $S_f$  em relação a  $S_i$  foram observadas em 14 pacientes, enquanto que  $S_f$  foi inferior a  $S_i$  em 17 pacientes. Em dois pacientes as concentrações de  $S_f$  foram inferiores a 358 ng/dl, caracterizando supressão do eixo H-H-A.

Destas trinta e uma crianças, dez tiveram a saliva coletada às 9h e às 23h. As concentrações de cortisol nas amostras das 9h ( $S_i$ ) variaram de 415 a 2165 ng/dl e a  $S_f$  variaram de 330 a 3790 ng/dl. Na coleta das 23h, a variação das concentrações de cortisol salivar foram de 60 ng/dl a 1305 ng/dl na  $S_i$ , e de 60 ng/dl a 1230 ng/dl na  $S_f$ . Esses dados estão contidos na Tabela 3.

Em relação aos valores obtidos nas dez crianças, com saliva coletada às 9 – 23h, também se observa distribuição amostral semelhante, e a presença do ritmo circadiano (FIGURA 3 e FIGURA 4).



**Figura 3.** Distribuição amostral dos valores de cortisol salivar coletado às 9h e 23h nas 10 crianças



**Figura 4.** Variação individual do cortisol salivar às 9 – 23h, no início e após oito semanas de tratamento

## ***5. DISCUSSÃO***

---

A circuncisão neonatal de rotina ganhou ascensão já no final do século dezenove, quando o antigo ritual passou a ser realizado com maior frequência, como resultado de uma série de publicações médicas iniciadas por Remondino, ao alegar que a circuncisão proporcionava melhoria na saúde, uma melhor capacidade de trabalho e menos doenças (Alanis e Lucidi, 2004).

Em meados do século vinte, esse procedimento começou a ser questionado, com o surgimento de vários argumentos contrários à sua realização de rotina. A mudança de opinião teve início com os britânicos que, ao comparar custos e benefícios, questionaram a necessidade do procedimento (Alanis e Lucidi, 2004).

A partir da publicação da história natural do prepúcio, (Gairdner, 1949) pode-se observar uma redução das taxas de circuncisão, na Europa. Na década de 70, entidades médicas, como Associação Australiana de Pediatria e a Sociedade Canadense de Pediatria, se posicionaram contrárias à realização da circuncisão neonatal de rotina (Gairdner, 1949; Alanis e Lucidi, 2004).

Surpreendentemente nos anos de 1971, 1975 e 1977, a Academia Americana de Pediatria, ao verificar estudos relativos ao câncer de pênis, ao câncer de colo uterino e à infecção urinária, passou a defender a realização da circuncisão neonatal de rotina (Haas, 1981; Warner e Strashin, 1981; Kaplan, 1983; American Academy of Pediatrics, 1989; Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision, 1999).

No entanto, em 1989, a Academia Americana e o Colégio Australiano de Pediatria demonstraram a inexistência de indicação médica para tal procedimento cirúrgico de rotina. Ao contrário, surgiram várias complicações referentes ao ato cirúrgico, como necrose de glândula, estenose de meato, hemorragia, infecção e outros. Esta conclusão também foi

reforçada pelo Colégio Americano de Ginecologia Obstetrícia e pela Associação Médica Americana (Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision; 1999) (Fergusson, Lawton *et al.*, 1988; American Academy of Pediatrics, 1989; Lafferty, Macgregor *et al.*, 1991; Jorgensen e Svensson, 1993; Simpson e Barraclough, 1998).

Baseados nesses argumentos, a realização daquele procedimento passou a ser discutida com os pais, após esclarecimentos sobre os possíveis benefícios e as complicações inerentes ao ato cirúrgico, respeitando-se os fatores sociais, culturais e religiosos.

A discussão, iniciada há mais ou menos 30 anos, ainda permanece nos dias atuais, e continua responsável pela busca de alternativas para o tratamento do anel fimótico.

Kikiros *et al.*, em 1993, vivenciando o grande impasse entre a verdadeira indicação médica e a realização rotineira da circuncisão neonatal, propuseram tratamento clínico, ou conservador, com utilização de corticosteróides, aplicados no anel fimótico, junto do prepúcio, influenciados pelos estudos de Caterall e Oates, em 1962 e Poynter e Levy, em 1967 (Caterall e Oates, 1962; Poynter e Levy, 1967; Kikiros, Beasley *et al.*, 1993).

Em seqüência à mesma linha de pensamento, vários estudos testaram diferentes drogas, como corticosteróides, esteróides não hormonais, estrógeno não conjugados, variando a potência da droga, o esquema terapêutico e o tempo de uso (Kikiros, Beasley *et al.*, 1993; Wright, 1994; Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996; Chu, Chen *et al.*, 1999; Monsour, Rabinovitch *et al.*, 1999; Lund, Wai *et al.*, 2000; Orsola, Caffaratti *et al.*, 2000; Elmore, Baker *et al.*, 2002; Ashfield, Nickel *et al.*, 2003; Ku, Chiu *et al.*, 2007; Pileggi Fde e Vicente, 2007; Zampieri, Corroppolo *et al.*, 2007; Esposito, Centonze *et al.*, 2008; Palmer e Palmer, 2008).



O uso de corticóide causa efeitos colaterais adversos, tanto locais como sistêmicos. Desde o início, com o tratamento clínico da fimose, a preocupação com a absorção do medicamento, sempre esteve presente, apesar da carência de estudos que comprovem ou não a absorção da droga.

O corticóide, quando utilizado na pele, para tratamento de lesões cutâneas, como a psoríase, pode acarretar efeitos adversos locais, do tipo atrofia da pele, estrias, aumento da pigmentação, hipertricose e telangectasia (Kelly, Cains *et al.*, 1991; Ku, Chiu *et al.*, 2007).

Sabe-se que a administração de corticóide, via oral ou endovenosa, por um período de tempo prolongado, ocasiona o hipercortisolismo, conhecido como Síndrome de Cushing, com aumento do número de pêlos pelo corpo (hirsutismo), obesidade de tronco e cervicodorsal, hipertensão, osteoporose, retardo do crescimento, perda do ritmo circadiano e da supressibilidade, com doses baixas de dexametasona, da produção de cortisol (Marcondes, 1985; Martinelli, Sader *et al.*, 1999).

Para verificar a absorção do corticóide, se faz necessária a dosagem do cortisol, a fim de avaliar a supressão ou não do eixo H-H-A. Dosagem essa, que pode ser realizada mediante análise do cortisol sangüíneo, ou seja, o plasmático total, do cortisol urinário e do cortisol salivar, ressaltando alguns pequenos desconfortos, na coleta sangüínea. O estresse causado pela dor proveniente de venopunção pode afetar os valores obtidos.

Na coleta urinária um volume urinário obtido nas vinte e quatro horas do dia. Em contrapartida, a coleta salivar é fácil e indolor (Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

Vários trabalhos têm mostrado que a saliva, um fluído de fácil obtenção e bastante fidedigno para avaliação da função adrenal, é utilizada no estudo de amplas variedades de drogas, além de refletir com segurança a correlação entre o cortisol plasmático e o salivar. O estudo de Martinelli *et al.*, em 1999, comprovou que o cortisol salivar reflete melhor a fração

livre, biologicamente ativa (Martinelli, Sader *et al.*, 1999; Castro, Elias *et al.*, 2000; Kiess e Pfaeffle, 2007; Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

Na avaliação do eixo H-H-A, a observação do ritmo circadiano se faz necessária. A supressão do eixo H-H-A, pela retroalimentação negativa, depende da porcentagem da droga absorvida. Entretanto, tal supressão poderia acontecer com menores concentrações de cortisol detectável tanto em circulação, quanto na saliva. Exceção aplica-se às situações em que o glicocorticóide utilizado, por exemplo, hidrocortisona, apresente reação cruzada com o cortisol, sendo identificado pelos anticorpos utilizados nos imunoenaios (Rosmalen, Oldehinkel *et al.*, 2005; Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

Inicialmente, decidiu-se pelo estudo do cortisol salivar com a coleta às 9h, pois em havendo absorção, os valores com oito semanas de tratamento estariam baixos, ou mesmo, indetectáveis.

Dos vários estudos relacionados ao uso de corticóide tópico para o tratamento do anel fimótico, poucos mostraram a preocupação em comprovar a absorção. No estudo de Caterall e Oates, em 1962, os autores não relatam a ocorrência de efeitos adversos (Caterall e Oates, 1962).

Todavia, Poynter e Levy, em 1967, ao notarem a presença de efeito colateral como a pseudo-atrofia da pele, atribuída à alta dosagem da triancinolona, concluíram haver uma boa resposta, mas sugeriram o início precoce do tratamento, logo após o diagnóstico, para evitar o desenvolvimento da estenose de meato uretral (Poynter e Levy, 1967).

O estudo de Golubovic *et al.*, em 1996, ao tratar quarenta crianças portadoras de fimose, com média de idade de 4,1 anos, propuseram a dosagem do cortisol sanguíneo, coletado uma hora após a aplicação do medicamento, concluindo pela não diferença estatística entre os grupos estudados, pois a média foi de 271,1 nmol/l no grupo que utilizou a

betametasona e de 295 nmol/l no grupo controle, com  $p = 0.958$  (Golubovic, Milanovic *et al.*, 1996).

Yanagisawa *et al.*, em 2000, por sua vez, observaram clinicamente a absorção do medicamento, pois um menino desenvolveu ginecomastia. Em conclusão, os medicamentos aplicados no prepúcio podem ser absorvidos e os casos com resposta insatisfatória, não deveriam ser tratados por um longo período (Yanagisawa, Baba *et al.*, 2000).

Kelly *et al.*, em 1991, ao tratarem crianças maiores de quinze anos, portadoras de dermatite cutânea, por período de doze semanas, em estudo comparativo de eficácia da droga utilizada, ao dosar o cortisol sanguíneo dos pacientes, verificaram a presença de absorção da droga, sem diferença estatisticamente significativa, e concluíram ser o furoato de mometasona, a 0,1%, tão efetivo e tão seguro quanto a betametasona, a 0,05%, mesmo ao comparar corticóides de média e alta potência (Kelly, Cains *et al.*, 1991).

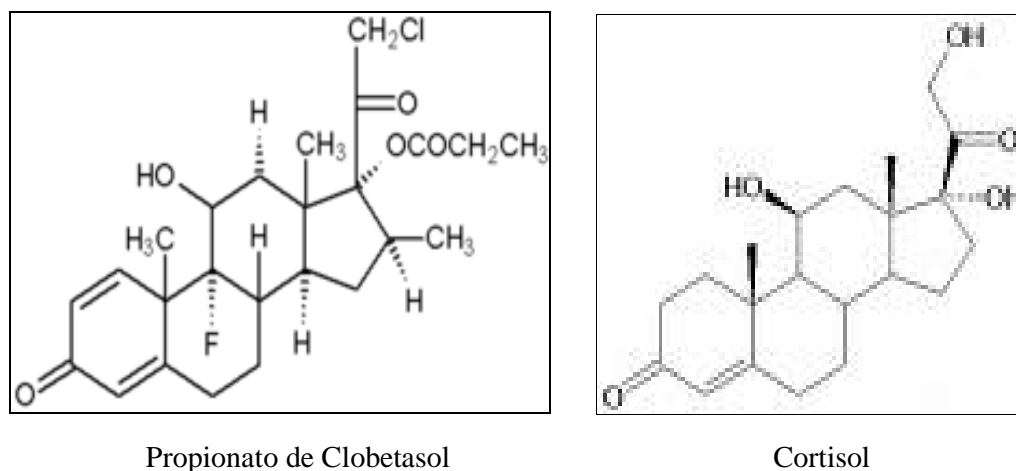
Apesar desses estudos, que relatam a presença ou não dos efeitos adversos, questiona-se a real segurança da utilização indiscriminada e banalizada do corticóide tópico, aplicado no prepúcio, para o tratamento do anel fimótico, já que, cada vez mais, nos deparamos com casos de crianças, com idade menor que três anos, em uso prolongado e às vezes com vários ciclos repetidos de tratamentos propostos.

No presente estudo, verificou-se a presença de grande variação nos valores obtidos entre Si e Sf às 9h, tanto valores de Sf maiores que Si, em 14 meninos, como valores de Sf menores que Si, em 17 meninos. Dentre os valores menores, duas crianças apresentaram supressão do eixo H-H-A. Os Valores aumentados não podem ser explicados como absorção do corticóide, pois não houve alteração do ritmo circadiano.

No entanto, observou-se aumento, em até 400%, de alguns indivíduos em relação aos valores iniciais, embora essa variação de concentração esteja dentro dos valores de

normalidade. Esse aumento poderia ser explicado de duas formas: ou o hormônio dosado estaria sendo a droga aplicada, e não o cortisol endógeno ou estaríamos diante de uma variação dentro da normalidade, levando-se em conta a variação individual diária de cada criança.

O método de radioimunoensaio utiliza o sobrenadante da saliva centrifugada, ao qual se adiciona o anticorpo específico contra o cortisol e o cortisol radioativo, como garantia do método, conforme a afinidade com os metabólitos esteroidais. Este exame tem alta especificidade pelo cortisol (100%) e baixa reação cruzada com a cortisona (8,5%), dexametasona e budesonida (< 0,1%), corticosterona (1,6%) e 11-deoxicortisol (7,9%), sem reação cruzada para outros esteróides (abaixo de 1%). A molécula do cortisol é muito semelhante à do propionato de clobetasol, utilizada em nosso estudo, levando-nos a questionar a ocorrência de reação cruzada entre elas (FIGURA 5) (Silva, Mallozi *et al.*, 2007).



**Figura 5.** Moléculas do propionato de clobetasol e do cortisol

Para elucidar a questão, optou-se por realizar a coleta, tanto às 9h, como às 23h, para observar a preservação ou não do ritmo circadiano. No caso de aumento das concentrações de cortisol tanto na amostra, das 9h, quanto na das 23h, seria indicativo de eventual dosagem da droga aplicada no prepúcio. A presença de ritmo circadiano, por outro lado, reforçaria a

dosagem do imunoensaio com relação ao cortisol endógeno, uma vez que a aplicação do medicamento não obedecia a um ritmo circadiano.

Há consenso sobre a presença do ritmo circadiano nas crianças, a partir da décima segunda semana de vida, de acordo com estudo de Price *et al.*, em 1983, e ratificado por Spangler, em 1991, ambos utilizaram a dosagem do cortisol salivar. Uma vez presente, o ritmo circadiano não se altera com a variação da idade, pois a partir do primeiro ano de vida, o cortisol dosado reflete a semelhança do comportamento de um indivíduo adulto (Price, Close *et al.*, 1983; Spangler, 1991; Antonini, 1997; Silva, Mallozi *et al.*, 2007).

Em nosso estudo, os valores encontrados foram compatíveis com a manutenção do ritmo circadiano, explicando, assim, que a alternância nos valores observados nas dosagens das 9h ( $S_f$ ) estaria acontecendo pela alteração individual diária de cada criança (Rosmalen, Oldehinkel *et al.*, 2005).

O estudo de Martinelli *et al.*, em 1999, sugere que, após administração de 1 mg de dexametasona, à noite, os valores do cortisol salivar matinal, abaixo de 100 ng/dl, sejam indicadores da supressão do eixo H-H-A, em se tratando do diagnóstico da Doença de Cushing (Martinelli, Sader *et al.*, 1999; Castro, Elias *et al.*, 2000).

Na presença de ampla variação dos valores obtidos na coleta do cortisol salivar,  $S_i$ , variando de 3170 a 60 ng/dl e  $S_f$ , variando de 3790 a 170 ng/dl, optou-se pelo cálculo do percentil 5, na tentativa de seguir o padrão de distribuição normal. Como todas as cinquenta e cinco amostras, inicialmente obtidas, foram consideradas, o valor indicativo da supressão do eixo H-H-A seria o valor de 358ng/dl.

Apesar da análise estatística de todas as nossas crianças ignorar significância entre  $S_i$  e  $S_f$  ( $p < 0,05$ ), considerando-se o valor do percentil 5, duas, das trinta e uma crianças analisadas,

apresentaram supressão do eixo H-H-A. Em uma delas com o cortisol variou de 1800 ng/dl a 170 ng/dl, e na outra, de 615 ng/dl a 340 ng/dl.

## **6. CONCLUSÃO**

---

- 1- Não houve diferença significativa entre o cortisol salivar colhido pela manhã, antes e após o tratamento quando todos pacientes foram analisados em conjunto.
- 2- A supressão do eixo H-H-A ocorreu em duas crianças atestando a absorção da medicação aplicada.
- 3- A presença de ritmo circadiano do cortisol detectado nas amostras analisadas às 23 h mostra que os valores das concentrações de cortisol referem-se ao hormônio endógeno, não havendo reação cruzada da medicação utilizada com o cortisol no imunoensaio.
- 4- Não se pode afirmar que o tratamento seja inócuo. Recomenda-se o controle da supressão do eixo H-H-A, com dosagem do cortisol salivar, principalmente nos casos em que se repete ou se prolonga o tratamento.



## ***7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

Alanis, M. C. e R. S. Lucidi. Neonatal circumcision: a review of the world's oldest and most controversial operation. Obstet Gynecol Surv, v.59, n.5, May, p.379-95. 2004.

American Academy of Pediatrics. Report of the Task Force on Circumcision. Pediatrics, v.84, n.2, Aug, p.388-91. 1989.

Antonini, S. R. R. Ontogenia do ritmo circadiano do cortisol em crianças prematuras. Departamento de Puericultura e Pediatria, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1997. 95 p.

Ashfield, J. E., K. R. Nickel, *et al.* Treatment of phimosis with topical steroids in 194 children. J Urol, v.169, n.3, Mar, p.1106-8. 2003.

Atila, M. K., R. Dundaroz, *et al.* A nonsurgical approach to the treatment of phimosis: local nonsteroidal anti-inflammatory ointment application. J Urol, v.158, n.1, Jul, p.196-7. 1997.

Bober, J. F., E. B. Weller, *et al.* Correlation of serum and salivary cortisol levels in prepubertal school-aged children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, v.27, n.6, Nov, p.748-50. 1988.

Braz, A. Curso de patologias cirúrgicas do Pênis e Escroto na criança. . Pediatria Atual v.11, n.6, p.54-66. 1998.

Castro, M., P. C. Elias, *et al.* Salivary cortisol as a tool for physiological studies and diagnostic strategies. Braz J Med Biol Res, v.33, n.10, Oct, p.1171-5. 2000.

Caterall, R. D. e J. K. Oates. Treatment of Balanitis Xerótica Obliterans with Hydrocortisone Injections. Brit.J.vener.Dis, v.38, p.75-77. 1962.

Chu, C. C., K. C. Chen, *et al.* Topical steroid treatment of phimosis in boys. J Urol, v.162, n.3 Pt 1, Sep, p.861-3. 1999.

Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. Pediatrics, v.103, n.3, Mar, p.686-93. 1999.

Dahlman-Ghozlan, K., M. A. Hedblad, *et al.* Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. J Am Acad Dermatol, v.40, n.3, Mar, p.451-7. 1999.

Darby, R. J. Medical history and medical practice: persistent myths about the foreskin. Med J Aust, v.178, n.4, Feb 17, p.178-9. 2003.

Elmore, J. M., L. A. Baker, *et al.* Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. J Urol, v.168, n.4 Pt 2, Oct, p.1746-7; discussion 1747. 2002.

Esposito, C., A. Centonze, *et al.* Topical steroid application versus circumcision in pediatric patients with phimosis: a prospective randomized placebo controlled clinical trial. World J Urol, v.26, n.2, Apr, p.187-90. 2008.

- Fergusson, D. M., J. M. Lawton, *et al.* Neonatal circumcision and penile problems: an 8-year longitudinal study. Pediatrics, v.81, n.4, Apr, p.537-41. 1988.
- Francis, S. J. W., R.F.; Riad-Fahmy, D.; Hughes, D.; Murphy, J.F.; Gray, O.P. . Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. J.Pediatr, v.111, p.129-133. 1987.
- Gairdner, D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. Br Med J, v.2, n.4642, Dec 24, p.1433-7, illust. 1949.
- Garcia De Freitas, R., Y. D. Nobre, *et al.* Topical treatment for phimosis: Time span and other factors behind treatment effectiveness. J Pediatr Urol, v.2, n.4, Aug, p.380-5. 2006.
- Golubovic, Z., D. Milanovic, *et al.* The conservative treatment of phimosis in boys. Br J Urol, v.78, n.5, Nov, p.786-8. 1996.
- Guerrero Fernandez, J., J. Guerrero Vazquez, *et al.* [Conservative treatment of phimosis, balanitis and perianal streptococcal disease with local steroid therapy]. An Pediatr (Barc), v.58, n.2, Feb, p.198-9. 2003.
- Haas, R. J. Circumcision: a new look at an old controversy. W V Med J, v.77, n.9, Sep, p.225-8. 1981.
- Harmon, A. G., L. C. Hibel, *et al.* Measuring salivary cortisol in studies of child development: watch out--what goes in may not come out of saliva collection devices. Dev Psychobiol, v.49, n.5, Jul, p.495-500. 2007.
- Herzog, L. W. e S. R. Alvarez. The frequency of foreskin problems in uncircumcised children. Am J Dis Child, v.140, n.3, Mar, p.254-6. 1986.
- Hodges, F. M. Phimosis in antiquity. World J Urol, v.17, n.3, Jun, p.133-6. 1999.
- Jorgensen, E. T. e A. Svensson. The treatment of phimosis in boys, with a potent topical steroid (clobetasol propionate 0.05%) cream. Acta Derm Venereol, v.73, n.1, Feb, p.55-6. 1993.
- Kaplan, G. W. Complications of circumcision. Urol Clin North Am, v.10, n.3, Aug, p.543-9. 1983.
- Kayaba, H., H. Tamura, *et al.* Analysis of shape and retractability of the prepuce in 603 Japanese boys. J Urol, v.156, n.5, Nov, p.1813-5. 1996.
- Kelly, J. W., G. D. Cains, *et al.* Safety and efficacy of mometasona furoate cream in the treatment of steroid responsive dermatoses. . Australian J Dermatol, v.32, p.85-91. 1991.
- Kiess, W., A. Meidert, *et al.* Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. Pediatr Res, v.37, n.4 Pt 1, Apr, p.502-6. 1995.
- Kiess, W. e R. Pfaeffle. Steroid analysis in saliva: a noninvasive tool for pediatric research and clinical practice. J Pediatr (Rio J), v.83, n.2, Mar-Apr, p.97-9. 2007.

Kikiros, C. S., S. W. Beasley, *et al.* The response of phimosis to local steroid application. Ped Surg Int v.8, p.329-332. 1993.

Kiss, A., A. Csontai, *et al.* The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. J Urol, v.165, n.1, Jan, p.219-20. 2001.

Ku, W. H., B. S. Chiu, *et al.* Outcome and recurrence in treatment of phimosis using topical betamethasone in children in Hong Kong. J Paediatr Child Health, v.43, n.1-2, Jan-Feb, p.74-9. 2007.

Lafferty, P. M., F. B. Macgregor, *et al.* Management of foreskin problems. Arch Dis Child, v.66, n.6, Jun, p.696-7. 1991.

Lindhagen, T. Topical clobetasol propionate compared with placebo in the treatment of unretractable foreskin. Eur J Surg, v.162, n.12, Dec, p.969-72. 1996.

Lund, L., K. H. Wai, *et al.* Effect of topical steroid on non-retractile prepubertal foreskin by a prospective, randomized, double-blind study. Scand J Urol Nephrol, v.34, n.4, Aug, p.267-9. 2000.

Marcondes, E. Pediatria Básica. In: (Ed.). Pediatria Básica. São Paulo: , v.2, 1985. Pediatria Básica, p.1168

Marques, T. C., F. J. Sampaio, *et al.* Treatment of phimosis with topical steroids and foreskin anatomy. Int Braz J Urol, v.31, n.4, Jul-Aug, p.370-4; discussion 374. 2005.

Martinelli, C. E., Jr., S. L. Sader, *et al.* Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. Clin Endocrinol (Oxf), v.51, n.1, Jul, p.67-71. 1999.

Monsour, M. A., H. H. Rabinovitch, *et al.* Medical management of phimosis in children: our experience with topical steroids. J Urol, v.162, n.3 Pt 2, Sep, p.1162-4. 1999.

Nasrallah, P. F. Circumcision: pros and cons. Prim Care, v.12, n.4, Dec, p.593-605. 1985.

Ng, W. T., N. Fan, *et al.* Treatment of childhood phimosis with a moderately potent topical steroid. ANZ J Surg, v.71, n.9, Sep, p.541-3. 2001.

Olsson, T., E. Hagg, *et al.* [Salivary cortisol measurement--better than plasma assays]. Lakartidningen, v.87, n.23, Jun 6, p.2023-5. 1990.

Orsola, A., J. Caffaratti, *et al.* Conservative treatment of phimosis in children using a topical steroid. Urology, v.56, n.2, Aug 1, p.307-10. 2000.

Palmer, L. S. e J. S. Palmer. The efficacy of topical betamethasone for treating phimosis: a comparison of two treatment regimens. Urology, v.72, n.1, Jul, p.68-71. 2008.

Pileggi Fde, O. e Y. A. Vicente. Phimotic ring topical corticoid cream (0.1% mometasone furoate) treatment in children. J Pediatr Surg, v.42, n.10, Oct, p.1749-52. 2007.

Poynter, J. H. e J. Levy. Balanitis xerotica obliterans: effective treatment with topical and sublesional corticosteroids. Br J Urol, v.39, n.4, Aug, p.420-5. 1967.

Price, D. A., G. C. Close, *et al.* Age of appearance of circadian rhythm in salivary cortisol values in infancy. Arch Dis Child, v.58, n.6, Jun, p.454-6. 1983.

Rosmalen, J. G., A. J. Oldehinkel, *et al.* Determinants of salivary cortisol levels in 10-12 year old children; a population-based study of individual differences. Psychoneuroendocrinology, v.30, n.5, Jun, p.483-95. 2005.

Santiago, L. B., S. M. Jorge, *et al.* Longitudinal evaluation of the development of salivary cortisol circadian rhythm in infancy. Clin Endocrinol (Oxf), v.44, n.2, Feb, p.157-61. 1996.

Silva, M. L., M. C. Mallozi, *et al.* Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old. J Pediatr (Rio J), v.83, n.2, Mar-Apr, p.121-6. 2007.

Simpson, E. T. e P. Barraclough. The management of the paediatric foreskin. Aust Fam Physician, v.27, n.5, May, p.381-3. 1998.

Spangler, G. The emergence of adrenocortical circadian function in newborn infants and its relationship to sleep, feeding and maternal adrenocortical activity. Early Hum Dev, v.25, p.197-208. 1991.

Warner, E. e E. Strashin. Benefits and risks of circumcision. Can Med Assoc J, v.125, n.9, Nov 1, p.967-76, 992. 1981.

Wright, J. E. The treatment of childhood phimosis with topical steroid. Aust N Z J Surg, v.64, n.5, May, p.327-8. 1994.

Yanagisawa, N., K. Baba, *et al.* Conservative treatment of childhood phimosis with topical conjugated equine estrogen ointment. Int J Urol, v.7, n.1, Jan, p.1-3. 2000.

Zampieri, N., M. Corroppo, *et al.* Phimosis and topical steroids: new clinical findings. Pediatr Surg Int, v.23, n.4, Apr, p.331-5. 2007.

## **8. ANEXOS**



**ANEXO A** – Carta de aprovação pela Comissão de Ética em pesquisa

**ANEXO B – Termo de consentimento Informado****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Declaro para os devidos fins que concordo em participar como voluntário, junto com meu filho, pelo qual, sou legalmente responsável, na pesquisa “Dosagem do cortisol salivar na aplicação de corticóide tópico, no tratamento conservador de fimose, em crianças”. Esta pesquisa estará sendo realizada junto aos ambulatórios de Cirurgia Pediátrica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo com as crianças que apresentam indicação de cirurgia para tratamento da fimose. Será coletada pequena amostra de saliva. Fimose é uma doença onde existe um anel cicatricial no prepúcio (pele do pênis), o qual impede o aparecimento da glândula (cabeça do pênis). Foi-me explicado que esta pesquisa pretende avaliar a eficácia do uso do corticóide tópico, junto a esse anel cicatricial, para que a cirurgia de fimose possa ser evitada, e comprovar a não absorção do corticóide usado topicamente.

Para isto concordo em conversar com o pesquisador, para que orientações possam ser fornecidas, para o uso correto do medicamento, e que fui informado claramente que os riscos, desse tipo de tratamento, são pequenos e com a boa adesão a essa modalidade de tratamento, o maior benefício será a não realização do tratamento cirúrgico. O pesquisador poderá ser localizado no HC nos ramais 2501, 2327 e 2200.

Sei também, que esse estudo possui uma finalidade de pesquisa, sendo que os dados obtidos virão a ser utilizados em publicações científicas sem que as pessoas participantes sejam identificadas. Eu, \_\_\_\_\_, RG.nº \_\_\_\_\_, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, declaro que estou aceitando voluntariamente a



participação neste estudo, não tendo sofrido nenhuma forma de pressão para isso, juntamente com meu filho \_\_\_\_\_, Registro.H.C:

\_\_\_\_\_

- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida, a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionamentos com a pesquisa;
- A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuação do cuidado e do tratamento do meu filho;
- A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
- 

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2005.

\_\_\_\_\_

Assinatura do Participante (Responsável pela Criança)

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador  
Dr. Flávio de O. Pileggi

\_\_\_\_\_

Assinatura da Orientadora pela pesquisa  
Profa Dra Yvone A M V A Vicente

**ANEXO C – Protocolo de investigação dos pacientes****PESQUISA SOBRE CORTISOL SALIVAR**

NOME: \_\_\_\_\_ REG-HC: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ BAIRRO \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_

TELEFONE: \_\_\_\_\_

QUEIXA:  DOR  INFECÇÃO  DIFICULDADE PARA EXPOR GLANDEFIMOSE:  GRAU **I**  GRAU **II**  GRAU **III**  GRAU **IV**  GRAU **V**

CORTISOL PRÉ-TTO: 23 hs \_\_\_\_\_ ng/ml 09hs \_\_\_\_\_ ng/ml

CORTISOL PÓS-TTO: 23 hs \_\_\_\_\_ ng/ml 09hs \_\_\_\_\_ ng/ml

FIMOSE:  GRAU **I**  GRAU **II**  GRAU **III**  GRAU **IV**  GRAU **V**OBSERVADOR:  DR.FLÁVIO

## ANEXO D – Tabela de todos os pacientes que participaram do estudo

Nome	Registro HC	Idade	Cortisol (pré) 9h	Cortisol (pós) 9h	Cortisol (pré) 23h	Cortisol (pós) 23h	Corticóide sistêmico
L H S	0814062H	3	--	1110	--	--	NÃO
M L M	0503129H	12	1250	3790	75	1230	NÃO
G W T G	0438384F	10	1025	1000	--	--	NÃO
V G F	0838160G	4	700	2550	95	415	NÃO
W A F	0753175H	12	752	450	450	< 60	NÃO
G R G	0647088J	6	585	490	< 60	150	NÃO
L G S	0840526I	7	2165	740	380	< 60	NÃO
A M B	0612988F	5	1477	580	75	INSUFICIENTE	NÃO
E M S	0842634E	5	850	--	330	--	NÃO
J V O L	0840587A	9	980	870	1250	< 60	NÃO
E B V	0704696F	3	900	1085	170	470	NÃO
D L O C	0844435B	11	1018	710	80	120	NÃO
A V F S	0844372H	3	125	330	84,5	175	NÃO
L G S	0452379H	13	1160	--	215	--	NÃO
L H N	0847985G	3	865	--	< 60	--	NÃO
F G	0469952C	11	915	--	< 60	--	NÃO
G T S P	0523040C	8	1050	--	100	--	NÃO
M G P	0850162K	6	570	--	< 60	--	NÃO
G G L	0795733H	5	1150	1785	--	--	NÃO
V P S	0853159C	7	1020	565	< 60	< 60	NÃO
E J C	0841356C	5	695	510	1305	935	NÃO
W H F S	0717633F	4	840	--	95	--	NÃO
A C L C G	12283	6	1800	170	--	--	NÃO
B H R	12732	4	615	1450	--	--	NÃO
B S S	10094	11	< 60	--	--	--	NÃO
C H V M	14303	2	--	1060	--	--	NÃO
C H S D	14208	2	615	340	--	--	NÃO
D R	12353	5	1470	--	--	--	NÃO
D M C	13789	3	1640	1050	--	--	NÃO
E C A	14243	7	1230	--	--	--	NÃO
F H A M	12902	4	3170	650	--	--	NÃO
G M J	15238	6	1570	--	--	--	NÃO
G A F D	12982	4	2230	2250	--	--	NÃO
G F S M	14064	2	755	1220	--	--	NÃO
G M	15367	11	1180	2050	--	--	NÃO
G T F	13089	4	660	--	--	--	NÃO
G H D S	14982	2	455	635	--	--	NÃO
I G M	12896	3	1030	1510	--	--	NÃO
I M T	12757	5	1340	1095	--	--	NÃO
J P B V	12014	11	941	1625	--	--	NÃO
J P C S	15154	2	415	2380	--	--	NÃO

Continua

---

Conclusão

J G S	14755	2	835	--	--	--	NÃO
L G X S	11569	8	980	810	--	--	NÃO
L P	12570	5	1075	--	--	--	NÃO
L B V	15023	2	< 60	400	--	--	NÃO
L S Q	14958	3	--	1385	--	--	NÃO
L S G	9559	11	1260	790	--	--	NÃO
L F T F	14888	4	1300	--	--	--	NÃO
M A R J	15049	7	--	1640	--	--	NÃO
M P S	15215	3	1190	600	--	--	NÃO
M O R	13600	3	--	2865	--	--	NÃO
M W C S	10715	9	400	--	--	--	NÃO
M S Q	13529	2	970	1365	--	--	NÃO
R J S	12247	6	800	1550	--	--	NÃO
T D O B	12633	5	330	--	--	--	NÃO

---

ANEXO E - Valores do cortisol salivar  $S_i$  e  $S_f$ , colhido às 9h, de todos os meninos

Paciente	9hs pré	9hs pós	Paciente	9hs pré	9hs pós
<b>1*</b>	--	1110	<b>29</b>	1640	1050
<b>2</b>	1250	3790	<b>30*</b>	1230	--
<b>3</b>	1025	1000	<b>31</b>	3170	650
<b>4</b>	700	2550	<b>32*</b>	1570	--
<b>5</b>	752	450	<b>33</b>	2230	2250
<b>6</b>	585	490	<b>34</b>	755	1220
<b>7</b>	2165	740	<b>35</b>	1180	2050
<b>8</b>	1477	580	<b>36*</b>	660	--
<b>9*</b>	850	--	<b>37</b>	455	635
<b>10</b>	980	870	<b>38</b>	1030	1510
<b>11</b>	900	1085	<b>39</b>	1340	1095
<b>12</b>	1018	710	<b>40</b>	941	1625
<b>13*</b>	125	330	<b>41</b>	415	2380
<b>14*</b>	1160	--	<b>42*</b>	835	--
<b>15*</b>	865	--	<b>43</b>	980	810
<b>16*</b>	915	--	<b>44*</b>	1075	--
<b>17*</b>	1050	--	<b>45*</b>	< 60	400
<b>18*</b>	570	--	<b>46*</b>	--	1385
<b>19</b>	1150	1785	<b>47</b>	1260	790
<b>20</b>	1020	565	<b>48*</b>	1300	--
<b>21</b>	695	510	<b>49*</b>	--	1640
<b>22*</b>	840	--	<b>50</b>	1190	600
<b>23</b>	1800	170	<b>51*</b>	--	2865
<b>24</b>	615	1450	<b>52*</b>	400	--
<b>25*</b>	< 60	--	<b>53</b>	970	1365
<b>26*</b>	--	1060	<b>54</b>	800	1550
<b>27</b>	615	340	<b>55*</b>	330	--
<b>28*</b>	1470	--			

(\*) crianças excluídas das análises estatísticas pareadas.